



Salt Wasting Syndrome vs SIADH: Diagnóstico Diferencial e Tratamento – a propósito de um caso clínico

Filipe Domingos Cordeiro Marques

Orientador: Dr. João Madeira Lopes

Serviço de Medicina 2A, Clínica Universitária de Medicina 2

Hospital Universitário de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

Ano Lectivo: 2015/2016

Agradecimentos

A realização desta dissertação de mestrado contou com importantes apoios e incentivos sem os quais não teria sido tornada uma realidade e aos quais estarei eternamente grato.

Ao Dr. João Madeira Lopes, pela sua orientação, total apoio, disponibilidade e colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho, pelo saber que transmitiu e por toda a dedicação ao ensino médico.

À minha família, por todo o incentivo, dedicação e exemplo de esforço e empenho, porque ser inteligente de nada serve se não houver trabalho por trás.

A ti que me acompanhas há quase 7 anos, mais que as imagens que aparecem neste trabalho, um obrigado por estares sempre lá.

A todos os meus amigos, principalmente aqueles que sempre me acompanharam no meu percurso, porque a vida é mais do que só faculdade ou só medicina, é preciso viver.

Resumo

A hiponatremia é um distúrbio hidro-electrolítico comum em doentes com patologia aguda do sistema nervoso central, sendo frequentemente atribuída ao síndrome da secreção inapropriada de hormona anti-diurética (SIADH). Esta entidade é caracterizada por uma hiponatremia hipoosmolar, com urina hiperconcentrada, e evidência de normo ou hipervolemia. Porém, existe uma outra entidade prevalente nesta população, o *salt wasting syndrome* (SWS), cuja diferença é cursar com hipovolemia. Apresenta-se um caso de um homem de 89 anos, internado por quadro de recusa alimentar, prostração e diarreia com 24 h de evolução, sendo que analiticamente, destacava-se hiponatremia hipoosmolar sem sinais óbvios de desidratação, colocando-se a duvida no diagnóstico diferencial entre SWS e SIADH. A problemática da correcta distinção entre ambos os síndromes prende-se com a natureza divergente da terapêutica a instituir: restrição hídrica no SIADH e reposição hidrossalina no SWS. A determinação do grau de volémia do doente nem sempre é uma tarefa fácil com recurso apenas ao exame objectivo. A utilização de *Scores* de decisão clínica pode revelar-se útil, ao conjugar todos os dados imprecisos obtidos no exame objectivo e análises mais correntes, de modo a obter uma estimativa relativamente fiável. O estudo da fracção de excreção de ácido úrico ou do balanço cumulativo do sódio, podem apresentar-se como alternativas ao modelo clássico de distinção das hiponatremias assente na estimativa da volémia.

Abstract

Hyponatremia is a common electrolyte disorder in patients with acute disease of the central nervous system, often being assigned to the syndrome of inappropriate secretion of central anti-diuretic hormone (SIADH). This syndrome is characterized by a hypoosmolar hyponatremia with a concentrated urine and evidence of euvoemia or hypervolemia. However, there is another prevalent syndrome in this population, the salt wasting syndrome (SWS), whose only difference is present of hypovolemia. Presenting a case of a 89 year-old man hospitalized for anorexia, prostration and diarrhea, plus an hypoosmolar hyponatremia with no obvious signs of dehydration, placing the doubt in the differential diagnosis between SWS and SIADH. The problematic of the proper distinction between the two is related to the divergent nature of the therapy to use: fluid restriction on SIADH and hydrosaline reposition on SWS. Assessment of the patient's volume status trough the physical examination isn't always an easy task. The use of Clinical Decision Scores can be useful, by combining all the inaccurate data obtained in the physical examination and routine laboratory exams, it's theoretically possible to create a relatively reliable estimation of the patient's volume status. The study of uric acid excretion fraction or the cumulative balance to sodium, which has been proposed as alternatives to the classic model of distinguishing the hyponatremias based on the estimation of blood volume.

Introdução

A hiponatremia é definida como uma concentração plasmática de sódio inferior a 135 mEq/L. É o distúrbio hidro-electrolítico mais comum em doentes internados (com uma prevalência estimada entre 15 e 22 % nesta população) e está associada a um maior tempo de internamento e a uma maior mortalidade [2-4]

A concentração sérica de sódio é mantida à custa de mecanismos renais que regulam a excreção de água. Um aumento do consumo ou uma diminuição da excreção de água, ou mesmo um aumento da excreção urinária de sódio, vão provocar um aumento relativo da água corporal e, conseqüentemente, uma redução da concentração sérica de sódio. A hiponatremia induz um edema celular generalizado, consequência de um gradiente osmótico, com passagem de água do meio extra-celular para o meio intra-celular, sendo que as manifestações clínicas que ocorrem são primariamente neurológicas, traduzindo edema cerebral. Podem ocorrer cefaleias, náuseas e vômitos, em casos menos graves, até rápidas deteriorações do estado de consciência, convulsões, herniação cerebral, coma e mesmo morte. [5]

A incidência da hiponatremia é superior em doentes neurológicos, quando comparada com a restante população hospitalar, havendo estudos que reportaram prevalências superiores a 50%. [6-10] A grande maioria destes casos é atribuída ao síndrome da secreção inapropriada de hormona anti-diurética (SIADH), que é caracterizada por uma hiponatremia na presença de uma urina anormalmente concentrada e pela evidência de um volume extracelular normal ou ligeiramente aumentado. No entanto, existem muitos doentes com quadros semelhantes, cuja única diferença clínica assenta num volume de líquido extracelular diminuído, de que é exemplo o *salt wasting syndrome* (SWS), que resulta de uma excreção excessiva de sódio a nível renal. [11]

O facto destas duas entidades não mostrarem diferenças significativas nas análises laboratoriais mais básicas e das alterações clínicas serem semelhantes, faz com que seja muito difícil o diagnóstico diferencial. O *gold-standard* para a distinção entre os dois síndromes baseia-se no grau de volémia do doente. Porém, não existe nenhum método absolutamente eficaz para quantificar o volume extra-celular. [12] Como tal, torna-se crucial nestes casos uma avaliação conjunta dos dados obtidos no exame físico e nas análises laboratoriais, de forma a obtermos uma estimativa aproximada da volémia, sendo um trabalho elaborado, dispendioso e pouco preciso. [13-15]

A problemática da correcta distinção entre ambos os síndromes prende-se com a natureza da terapêutica a instituir: enquanto que a base do tratamento do SIADH assenta

na restrição hídrica, o SWS trata-se com reposição hidrossalina. [16, 17] Dada a natureza divergente do tratamento e o potencial risco que a escolha terapêutica inapropriada piore a situação clínica do doente, aliado à falta de normas padronizadas para diferenciar estas duas patologias, propomo-nos, com este trabalho e a propósito de um caso clínico, fazer uma revisão sobre a abordagem diagnóstica e terapêutica de um doente hiponatremico, dando particular realce ao diagnóstico diferencial entre SIADH e SWS. Procurar-se-ão rever as melhores formas de avaliar o estado de volémia destes doentes, bem como explorar novas investigações, como o estudo da fracção de excreção de ácido úrico ou do balanço cumulativo do sódio, que têm vindo a ser propostas como alternativas viáveis ao modelo clássico de distinção das hiponatremias, assente apenas na estimativa da volémia.

Caso clínico

Apresenta-se o caso de um doente do género masculino, 89 anos, leucodérmico, internado por recusa alimentar, prostração e diarreia com um dia de evolução. Tinha diagnósticos prévios de adenocarcinoma do recto, tratado com radioterapia isolada, diabetes *mellitus* tipo 2 não insulino tratado e hematoma subdural crónico, detectado duas semanas antes do internamento, encontrando-se medicado em ambulatório com Metformina, Vildagliptina e Zolpidem.

À observação apresentava-se vígil, não colaborante, não comunicativo. Glasgow Coma Scale de 14. Apirético (temperatura timpânica: 36,4 °C), com uma pressão arterial de 131/50 mmHg e frequência cardíaca de 88 bpm, com pulsos periféricos regulares, mas pouco amplos. Sem sinais de dificuldade respiratória, com SpO2 de 97% em ar ambiente. Mucosas desidratadas, mas coradas. Auscultação cardíaca rítmica e regular e auscultação pulmonar com murmúrio vesicular globalmente diminuído, sem ruídos adventícios. O restante exame objectivo encontrava-se sem alterações significativas.

Analiticamente, destacava-se uma discreta anemia normocítica (hemoglobina: 11.3 g/dL, volume globular médio: 89.8 fL), sem leucocitose (7560/ μ L, Neutrófilos: 70.2%), com ureia de 54 mg/dL e creatinina de 1.0 mg/dl. Assinalava-se ainda hiponatrémia hipoosmolar (Na^+ : 123 mmol/L; osmolalidade: 264 mOsm/Kg), com hipercaliémia de 5.7 mmol/L, Creatina Quinase de 2633 U/L e proteína C reactiva de 0.4 mg/dL. O exame de urina de 24 horas revelou sódio de 308 mmol/24h (valor de referência: 40-220 mmol/24h), ureia de 19.5 g/24h (valor de referência: 12-20 g/24h) e omolalidade de 771 mOsmol/Kg (valor de referência: 500-800 mOsmol/Kg).

A tomografia computadorizada crânio-encefálica revelava um hematoma subdural direito, sem evidente efeito de massa sobre o sistema ventricular.

Assumindo-se uma hiponatrémia hipoosmolar, com poucos sinais claros de desidratação e após exclusão de causas agudas que justificassem o quadro supracitado (infecção, disfunção tiroideia, insuficiência cardíaca descompensada ou doença renal crónica), considerou-se como principal hipótese diagnóstica a hiponatrémia hipoosmolar euvolémica/SIADH, em relação com hematoma subdural crónico.

Conhecida a dificuldade de diagnóstico diferencial entre SIADH e SWS, foi realizada prova diagnóstica / terapêutica com restrição hídrica para 750 mL/dia. Por agravamento do estado cognitivo de base e redução da natrémia para valores de 107 mmol/L, considerou-se o diagnóstico de SWS.

Durante o internamento, com a administração de soro, o sódio plasmático foi aumentando gradualmente, acompanhado de melhoria clínica, encontrando-se no dia da alta com uma natrémia de 127 mmol/L e osmolalidade de 270 mOsmol/Kg. Saiu com indicação para manter reforço hídrico no domicílio.

Discussão

O algoritmo clássico de distinção dos diferentes tipos de hiponatrémia (fig. 1) tem por base a osmolalidade plasmática, obtida pela avaliação laboratorial e o grau de volémia do doente, determinado por elementos do exame objectivo. Uma abordagem sistemática é fundamental para identificar a etiologia e decidir a melhor terapêutica a instituir. [18, 19] A determinação da osmolalidade permite subdividir as hiponatrémias em hipertónicas, isotónicas e hipotónicas, e estas últimas em hipervolémicas, euvolémicas e hipovolémicas.

As hiponatrémias hipertónicas ou “factícias” (osmolalidade plasmática superior a 295 mOsm/Kg) são causadas por um aumento de solutos extracelulares osmoticamente activos, que vão provocar uma mobilização de água do compartimento intracelular para o meio extracelular, diminuindo a concentração sérica de sódio, sendo a causa mais comum a hiperglicémia. [20]

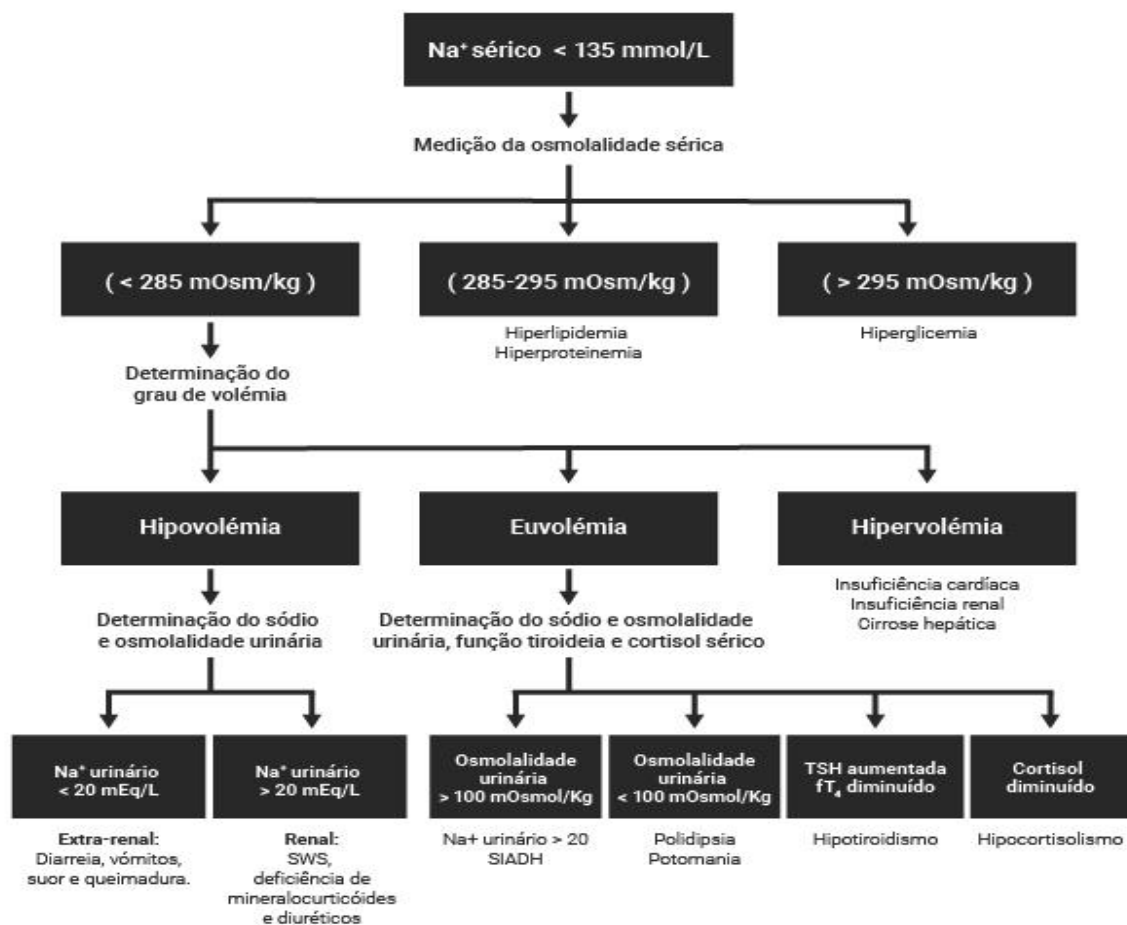
As hiponatrémias isotónicas ou “pseudohiponatrémias”, ocorrem com osmolalidade sérica normal (285-295 mOsm/Kg), sendo um achado frequente em situações de hiperlipidémia e hiperproteinémia, evento que ocorre frequentemente após a utilização de soluções que contêm glicina e sorbitol, comuns em procedimentos como a ressecção transuretral da próstata (síndrome pós-TURP). [21]

Sendo o sódio o principal soluto osmoticamente activo existente no corpo, a maioria dos casos de hiponatrémia são inevitavelmente hipotónicas, sendo por este motivo também designadas de “verdadeiras hiponatrémias”. Para distinguir entre as diferentes hiponatrémias hipotónicas utiliza-se o segundo passo do algoritmo: determinação da volémia, categorizando-as como hipervolémicas, euvolémicas ou hipovolémicas. [22]

As hiponatrémias hipervolémicas são o resultado de uma retenção excessiva de água e podem ser diferenciadas com base na concentração de sódio na urina ou pela fracção de excreção de sódio (FENa) na mesma. Em estados edematosos, como a cirrose hepática ou a insuficiência cardíaca congestiva, existe uma diminuição do volume circulatório efectivo (VCE), com um consequente aumento da secreção de ADH, numa tentativa de repor a volémia, provocando uma hiponatrémia de diluição. Estes doentes vão apresentar uma FENa diminuída (< 1%) e uma concentração urinária de sódio diminuída (< 20 mEq/L). O síndrome nefrótico também segue o mesmo padrão analítico, mas a retenção de sódio é causada pela patologia renal e a diminuição do VCE é causada por uma diminuição da pressão oncótica. [23]

As hiponatremias euvolêmicas estão associadas a um conjunto de entidades que podem ser diferenciadas com base na osmolalidade urinária. A euvolemia na presença de uma urina mais diluída ($U_{osm} < 100 \text{ mOsm/Kg}$) sugere patologias como a polidipsia primária (psicogénica) ou a potomania de fluidos com baixa concentração de solutos (como cerveja). Se a urina se encontrar mais concentrada ($U_{osm} > 100 \text{ mOsm/Kg}$), a causa mais provável é o aumento da concentração de ADH ou de alguma substância que mimetize o seu efeito (análogos da ADH, alguns anti-psicóticos ou anti-depressivos). [24] O SIADH, bem como outras endocrinopatias como hipotireoidismo ou hipocortisolismo, têm que ser equacionadas no diagnóstico diferencial. [25, 26]

As hiponatremias hipovolêmicas podem ser resultado de uma diminuição da ingestão de sódio ou de aumento das perdas do mesmo, podendo esta ter uma origem renal ou extra-renal. A melhor forma para distinguirmos o local da perda de sódio é pela concentração urinária de sódio. Uma FENa inferior a 1% ou uma concentração urinária de sódio inferior a 20 mEq/L sugerem retenção activa de sódio por parte do rim, de forma a compensar perdas extra-renais, sendo que estas podem ser por vômitos, diarreia, suor, queimaduras ou mesmo pancreatite aguda. Com FENa superior a 1% ou uma concentração urinária de sódio superior a 20 mEq/L, o nosso foco tem que ser dirigido para o rim, sendo que neste caso, as etiologias podem ir desde: *salt-losing nephropathies* (como doença renal poliquística ou uropatias obstrutivas), diuréticos (principalmente tiazídicos), diurese osmótica, alcalose metabólica, insuficiência supra-renal ou *salt wasting syndrome*. [18, 27, 28]



(Figura 1: Algoritmo de diagnóstico diferencial de hiponatrémia. Adaptado de [11])

Como já foi referido, a hiponatrémia é um distúrbio hidro-electrolítico comum em doentes internados, estando associado a uma mortalidade intra-hospitalar 1,5 vezes superior, quando comparada com a de doentes sem hiponatrémia. [29] O rim e o SNC desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostasia do fluido extracelular, através da regulação neuroendócrina do sódio e da água. Como tal, não é surpreendente que a hiponatrémia seja uma complicação mais frequente em doentes neurológicos, particularmente em doentes com hemorragia sub-aracnoideia (HSA), tumores intracranianos e lesão traumática do SNC. [7, 8]

Numa publicação de 2009, um estudo realizado em doentes neurocirúrgicos concluiu que é na presença de HSA que é mais frequente a ocorrência de hiponatrémia (19,6 %), sendo menos frequente na presença de tumores intracranianos (15,8%) e de lesões traumáticas do SNC (9,6%) (sendo importante ressaltar que foi considerada hiponatrémia apenas com valores séricos de sódio inferiores a 130 mEq/L). [10]

As estatísticas relativas às prevalências das diferentes hiponatrérias têm sido contraditórias. Alguns estudos do final da década de 90 sugeriam que o SWS era a hiponatréria mais frequente em doentes neurológicos. Todavia, foram colocadas dúvidas em relação aos critérios de diagnóstico utilizados e ao pequeno tamanho da amostra (apenas 21-23 doentes). [17, 30]

No entanto, estudos posteriores, realizados em mais de 300 doentes com HSA, reportaram prevalências de hiponatréria nestes doentes entre 56 e 59 %, sendo que 62 a 69% correspondiam a SIADH e apenas 4,8 a 6,5% a SWS. Apesar destes valores, ambos os estudos admitem que é possível que a prevalência de SWS tenha sido subestimada, uma vez que alguns dos registos em que os autores se basearam estavam incompletos. [8, 9]

Estes estudos também revelaram mais um dado importante: os doentes neurológicos críticos que desenvolvem hiponatréria durante o internamento tinham, em média, tempos de internamento duas vezes superiores em relação aos doentes que não a desenvolviam, frisando novamente a importância que tem a problemática das hiponatrérias. [8, 10]

O método clássico para distinguir correctamente as duas entidades em questão assenta no grau de volémia do doente. Enquanto o SIADH surge como um estado de normo ou hipervolémia, os doentes com SWS encontram-se hipovolémicos.

A SIADH encontra-se associada a diversas patologias neurológicas e procedimentos neurocirúrgicos. No entanto, também pode ser causada por diversos fármacos com acção no SNC, infecções pulmonares (pneumonias, tuberculose, abscessos pulmonares) ou tumores. Náuseas, stress, ansiedade e dor são outros factores que podem estar na base desta entidade. [11, 31, 32]

O principal mecanismo patogénico que está na base da SIADH é uma excessiva libertação de ADH, uma hormona sintetizada nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo e armazenada na neurohipófise, sendo a principal responsável pela homeostasia do sódio e água no organismo. Tem como principais estímulos para a sua libertação situações de decréscimo do volume extra-celular ou de aumento da osmolalidade sérica. Actua a nível renal, promovendo a reabsorção de água nos tubos colectores e aumentando a volémia. Também tem um ligeiro efeito vasoconstritor, que ajuda na manutenção do volume arterial efectivo. [3, 32] No entanto, os doentes com SIADH apresentam uma secreção aumentada desta hormona na ausência de

hiperosmolalidade ou hipovolémia, induzindo um aumento do volume extra-celular, hiponatrémia e redução da osmolalidade sérica, associada a urina hiperconcentrada. Apesar desta retenção hídrica, estes doentes não apresentam sinais de hipervolémia, uma vez que apenas 1/3 do fluído fica retido no espaço extra-celular.

Substâncias como a ureia e o ácido úrico, que são reabsorvidas proximalmente com o sódio, também podem ter a sua concentração diminuída devido à redução da reabsorção proximal.

O conceito de SWS foi introduzido pela primeira vez por Peters em 1950, quando estudava diversos doentes com patologia neurológica, referindo-se a um grupo de doentes que apresentava uma natriurese excessiva. [33] Em 1957, este conceito foi abandonado pelo reconhecimento de uma nova entidade, a SIADH [34], sendo que só em 1981, Nelson voltou a relançar o tema, após ter reportado 10 doentes que pareciam preencher os critérios de SIADH, mas que mostravam uma redução da volémia. [35]

O mecanismo pelo qual uma patologia neurológica leva a uma perda renal de sódio ainda não é muito bem compreendido. A teoria mais apoiada sugere uma disrupção da condução neurológica para o rim e/ou a produção de um factor natriurético a nível central que provoca estas alterações após entrar em circulação. Por um, ou ambos os mecanismos, o aumento da excreção urinária de sódio leva a uma diminuição do VCE, estimulando a secreção de vasopressina (neste caso apropriada). [11, 36]

Acredita-se que os péptidos natriuréticos tenham um papel importante na fisiopatologia do SWS. Nesse sentido foi realizado um estudo prospectivo que incluiu 40 doentes com HSA, que conseguiu estabelecer uma correlação positiva entre a ocorrência de hiponatrémia e a concentração aumentada de BNP (*brain natriuretic peptide*) no momento da admissão. No entanto, ainda não se consegue perceber qual o mecanismo pelo qual o BNP aumenta após uma HSA. [37, 38]

Sabe-se que os péptidos natriuréticos libertados pelo SNC regulam os conteúdos de água e sódio do organismo, bem como a produção de líquido e já foi encontrada uma relação directa entre os níveis de BNP e a pressão intra-craniana (PIC), sugerindo que o desenvolvimento do SWS possa ser um mecanismo protector, limitando o aumento da PIC e a tendência para vasospasmo em patologias como a HSA. [39]

Apesar destas descobertas, muitos outros autores tentaram verificar a existência de um nexo de causalidade directo e não conseguiram chegar a nenhuma conclusão definitiva. Como tal, o aumento destes péptidos não pode ser a única causa do SWS. Por

este motivo, foram sugeridos outros mecanismos como possíveis causadores da doença, sendo que a teoria alternativa mais apoiada tem por base uma diminuição do tónus simpático a nível renal. Apesar de ocorrer um aumento da actividade simpática após uma HSA, foi sugerido que uma lesão aguda do SNC possa, em última instância, causar uma interrupção do estímulo simpático, levando a um aumento do fluxo renal e da taxa de filtração glomerular (TFG). Este aumento da TFG provocaria uma diminuição da libertação de renina, com uma consequente diminuição da reabsorção de sódio ao nível renal. [38]

Em suma, apesar de todas as descobertas realizadas até ao momento, ainda nenhum estudo conseguiu estabelecer uma relação directa e inequívoca entre um determinado mediador e a ocorrência do SWS, sendo ainda necessária alguma investigação adicional na área.

Diferenciar SIADH de SWS tem sido extremamente difícil, em parte devido à evidente sobreposição de apresentações clínicas. Ambos os síndromes apresentam hiponatremia associada a patologia intra-craniana, cursam com a função tiroideia, supra-renal e renal normais, são hipouricémicos, têm urina concentrada e uma concentração urinária de sódio e uma fracção de excreção de ácido úrico elevadas. [40] A este dilema diagnóstico acresce o facto de até doentes com hiponatremia moderada poderem ser sintomáticos, necessitando, como tal, de terapêutica imediata. A única diferença clínica entre estes dois síndromes é a quantidade de volume extra-celular, sendo um estado euvolémico ou hipervolémico no SIADH e hipovolémico no SWS. No entanto, não existe nenhum método complementar, disponível em contexto de urgência, com sensibilidade ou especificidade aceitáveis para quantificar o volume extra-celular. Como tal, temos que recorrer a diversos achados clínicos e laboratoriais que podem sugerir uma diminuição do mesmo.

Através do exame objectivo do doente podemos encontrar diversos achados que podem sugerir uma diminuição do volume extra-celular e, como tal, apontam para o diagnóstico de SWS. Entre estes achados podem incluir-se sinais como variações ortostáticas da pressão arterial e do pulso, pele e mucosas desidratadas e veias jugulares colapsadas. [11, 40]

Existem outros métodos mais exaustivos e que requerem um maior dispêndio de tempo ao médico, mas que podem ser igualmente úteis no diagnóstico diferencial, como a avaliação sistemática do peso ou o registo do balanço hídrico do doente. Apesar de ser

um método moroso, o balanço hídrico é, provavelmente, o método mais fidedigno de avaliação do volume extra-celular que existe disponível na clínica. [11, 40]

No entanto, requer quantificação da diurese, bem como rigor no registo das administrações de líquidos. Toda esta disciplina nos registos é, por vezes, utópica, uma vez que para obter um balanço hídrico fidedigno, é imprescindível que não se falhe nenhum registo tanto de diurese, como de administrações, sob pena de deturpar a nossa percepção do verdadeiro estado de volémia do doente, sendo a própria logística hospitalar que torna este método muitas vezes inviável.

Certos achados nas análises laboratoriais podem também ser sugestivos de hipovolémia, como evidências de hemoconcentração, que se reflecte por um aumento do hematócrito ou da concentração de albumina sérica. [41]

Existem várias limitações nestes exames complementares, o que os torna pouco precisos na determinação da volémia do doente. Em primeiro lugar existem variações interpersonais normais nas concentrações dos diversos constituintes do sangue, pelo que nem sempre é fácil aferir qual o padrão normal de uma pessoa. Se não se souber, *à priori*, o valor padrão do doente não é possível estimar com a precisão adequada, o seu grau de desidratação. A esta dificuldade acresce o facto de serem muitas vezes doentes de idade avançada e com diversas co-morbilidades, o que torna esta estimativa ainda mais complicada. Outros problemas de interpretação podem surgir, por exemplo, no caso da hemoglobina. Numa hemorragia significativa, o valor de hemoglobina vai permanecer normal até entrar em circulação fluido proveniente do 3º espaço, apesar do indivíduo poder estar hipovolémico.

Na medicina hospitalar moderna, o verdadeiro estado de volémia do doente pode ser influenciado ou mascarado pela administração de fluidos, que é prática rotineira no tratamento de lesões cerebrais e hemorragias. [12] O estudo da pressão venosa central (PVC) tem sido utilizado para estimar o grau de volémia do doente em unidades de cuidados intensivos, considerando-se um valor inferior a 5 mmHg como preditor de SWS. [42] No entanto, existem várias limitações nesta abordagem. Por exemplo, um doente jovem não demonstrará alterações na PVC após a administração de fluidos, sofrendo variações apenas quando houver sinais de sobrecarga hídrica, enquanto um paciente mais idoso com *cor pulmonale* apresentará PVC aumentada independentemente do seu grau de volémia. Para além desta problemática, trata-se de um exame invasivo, sendo que apenas

seria viável para doentes internados em unidades de cuidados intensivos, pelo que não é possível a sua utilização rotineira, não conferindo vantagem na prática clínica diária. [43]

A utilização de radioisótopos, como eritrócitos marcados com Crómio-51 ou albumina marcada com Iodo-125 é, de longe, a técnica mais precisa para determinação do volume extra-celular. O exame consiste na administração periférica de uma dose padrão de eritrócitos ou albumina marcados, sendo que 10 a 15 minutos após a administração é colhida uma amostra de sangue periférico e é determinada a concentração dos elementos radioactivos. Através da determinação do factor de diluição, consegue-se calcular com um alto índice de fiabilidade a quantidade de volume extra-celular. Estes valores são posteriormente comparados com os valores espectáveis em pacientes saudáveis com o mesmo sexo, idade, altura e peso, determinando assim o grau de volémia do indivíduo. No entanto, apenas se encontra disponível em alguns centros, pelo que a sua utilização na prática clínica é bastante limitada. [1, 12]

A determinação do volume circulatório efectivo por este método não é somente útil no diagnóstico diferencial de hiponatremia, como também pode ser importante no tratamento e gestão de outras patologias como a cirrose hepática, a insuficiência cardíaca ou o síndrome nefrótico. Uma maior acessibilidade deste método nos hospitais centrais e uma maior divulgação dos seus potenciais benefícios poderiam tornar este método complementar de diagnóstico numa ferramenta útil da prática clínica. De certa forma, uma maior difusão deste exame poderia ser a chave para um diagnóstico mais assertivo, pondo de parte a necessidade de encontrar um novo algoritmo não baseado na volémia.

Os valores laboratoriais têm, individualmente, um valor limitado na apreciação da volémia do doente, havendo estudos que referem uma sensibilidade a rondar os 50 %. [44] Surgiu então a hipótese de criar um score de decisão clínica baseado em elementos do exame objectivo e em achados laboratoriais, numa tentativa de estimar a volémia com um grau aceitável de sensibilidade e especificidade.

Com base neste pressuposto foi publicado um estudo, em 2001, envolvendo 96 doentes internados numa unidade de cuidados intensivos, com o objectivo de determinar o grau de sensibilidade dos parâmetros clínicos utilizados rotineiramente para estimar o grau de volémia e tentar encontrar um *score* de decisão fiável. Os resultados eram depois comparados com o *gold-standard* para determinação da volémia (albumina marcada com Iodo-125). [1]

Foram utilizados parâmetros como: pressão arterial, frequência cardíaca, débito urinário nas últimas 24 h, concentração de sódio plasmático e urinário, proteínas totais e hemoglobina. Os resultados do estudo estão descritos na tabela 1. [1]

	Hypovolaemic (n=36)	Non-hypovolaemic (n=32)	P value*
Heart rate (beats min ⁻¹)	103 (18)	102 (16)	NS
Systolic arterial pressure (mm Hg)	124 (23.4)	120 (20.0)	NS
Diastolic arterial pressure (mm Hg)	68 (17.5)	62 (13.0)	0.11
Urine output over the last 24 h (ml)	1620 (1013)	1593 (769)	NS
Plasma Na ⁺ (mmol litre ⁻¹)	135 (5.5)	137 (5.0)	NS
Spot urinary Na ⁺ (mmol litre ⁻¹) [†]	68 (42)	63 (38)	NS
Serum total protein (g litre ⁻¹)	39 (12)	34 (8)	<0.05
Haemoglobin (g dl ⁻¹)	11.5 (2.7)	9.6 (1.2)	0.002

(Tabela 1: Comparação dos parâmetros clínicos e laboratoriais em doentes hipovolémicos e não hipovolémicos. Adaptado de [1])

Como é possível constatar, só alguns indicadores como a hemoglobina, as proteínas séricas totais ou o aumento da pressão arterial diastólica, têm alguma relevância enquanto preditores e, mesmo estes, têm uma correlação fraca com a existência de hipovolémia. Este estudo confirmou aquilo que inicialmente se pensava: não existe um exame ou análise na prática clínica diária que estime com fiabilidade o grau de volémia do doente, não sendo, como tal, útil para o diagnóstico diferencial entre SIADH e SWS. No entanto, se conjugarmos os diferentes dados do exame objectivo com análises rotineiras, associados a um alto índice de suspeição clínica, estes dados podem ser a chave para um diagnóstico diferencial correcto. Apesar disto, o estudo falhou no objectivo de criar um *score* fiável e reproduzível que pudesse estimar a volémia do doente pelo que, para já, serão apenas mais uns dados que poderão reforçar o diagnóstico diferencial, sendo ainda necessárias investigações futuras para poder melhorar esta abordagem. [1]

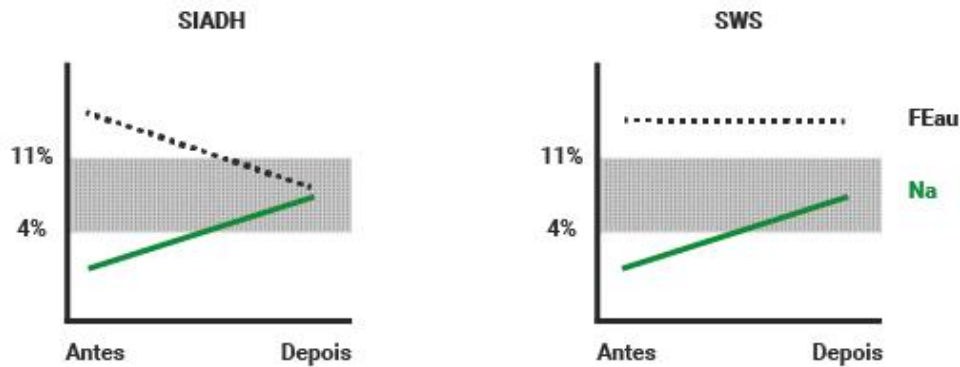
Para além destes parâmetros, o estudo tentou ainda comprovar a admissibilidade da PVC como factor preditor de hipovolémia, sendo que para um valor *cut off* de PVC < 2 mmHg, a sensibilidade foi de 0.38 e especificidade de 0.84, concluindo-se mais uma vez que, apesar de impreciso, pode ser uma ferramenta útil em doentes críticos, em conjugação com outros achados clínico-laboratoriais. [1]

O facto de não conseguirmos estimar o volume extra-celular com um grau de precisão aceitável com os métodos que temos disponíveis na clínica corrente, faz com que haja necessidade de encontrar outros métodos para distinguir as duas entidades aqui descritas, sendo vários os estudos que apresentam alternativas promissoras e que podem, no futuro, substituir a abordagem clássica assente na volémia. [40]

A prova terapêutica clássica acaba muitas vezes por ser o método mais utilizado para determinar a etiologia da hiponatremia. Na presença de um doente com patologia intra-craniana, hiponatémico, hipouricémico e com urina hiperconcentrada, estima-se o grau de volémia através do exame objectivo e aponta-se para a etiologia mais provável, iniciando-se a terapêutica adequada ao diagnóstico mais presuntivo. Caso o doente tenha uma evolução clínica favorável, mantém-se a terapêutica. Caso a evolução seja desfavorável, assume-se o diagnóstico alternativo e muda-se a terapêutica para a outra hipótese mais provável. [41]

No entanto, foi demonstrado um aumento de mortalidade em doentes com HSA que realizaram restrição hídrica por terem sido erradamente diagnosticados com SIADH, quando, de facto, o que tinham era uma hiponatremia causada por SWS, pelo que existem algumas hesitações em relação à utilização deste tipo de abordagem. Por este motivo é necessário encontrar um caminho alternativo, devendo este método ser relegado para último recurso. [40]

A prova terapêutica com base no estudo da fracção de excreção de ácido úrico (FEau) tem sido apresentada como um possível método alternativo ao algoritmo clássico. O cálculo da FEau corresponde à percentagem de ácido úrico que é excretado para o filtrado glomerular e pode ser determinada pelo quociente entre o rácio de ácido úrico urinário/plasmático e o rácio de creatinina urinária/plasmática, multiplicando-se em seguida por 100. A FEau de um indivíduo saudável varia entre 4 e 11%, encontrando-se permanentemente aumentada em ambos os síndromes, tendo uma relação particular com a natremia no SIADH e no SWS. Na primeira, a correcção de hiponatremia baixa a FEau para valores fisiológicos, ao passo que a correcção da hiponatremia no SWS não altera os seus valores (fig. 2).



(Figura 1: adaptado de [40])

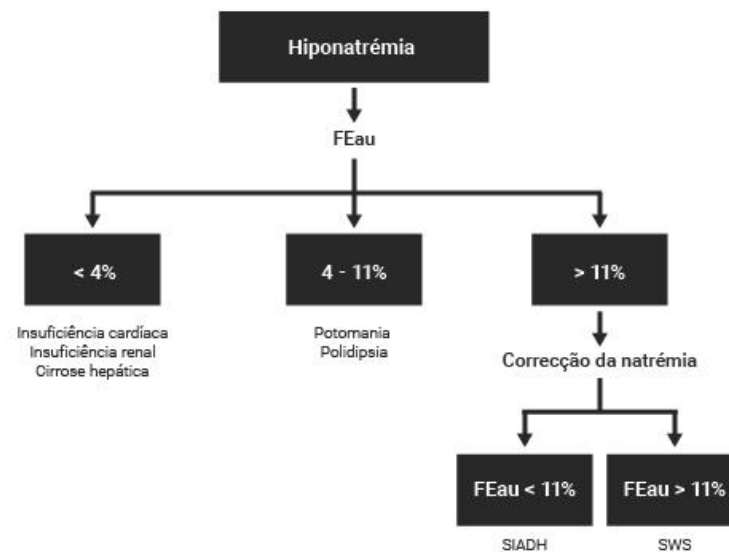
Maesaka *et al* [40] chamam a atenção, numa publicação de 2014, para a necessidade de uma nova abordagem para distinguir SIADH e SWS. Partindo do princípio enunciado anteriormente, o autor propõe um novo algoritmo de diagnóstico baseado na FEau após correcção da hiponatremia.

O autor defende que, após um doente ser diagnosticado com hiponatremia, devem recolher-se amostras de urina e sangue, no sentido de determinar a FEau com base na fórmula previamente citada. Se a FEau for superior a 11% então é consistente tanto com SIADH como com SWS. No entanto, se durante a correcção da natremia (por qualquer método), o doente normalizar a FEau, então o diagnóstico será SIADH, ao passo que se se mantiver aumentada, o diagnóstico será SWS.

Esta forma de diagnóstico diferencial não é diferente da prova terapêutica. No entanto, tem a vantagem de utilizar um novo parâmetro, para além da clínica e das variações da natremia para distinguir estas duas entidades. A FEau pode conferir a vantagem de se antecipar à evolução clínica do doente, permitindo uma detecção mais precoce da entidade em causa e uma terapêutica mais atempada e eficaz. Como tal, o autor sugere que a FEau deve ser calculada imediatamente após o diagnóstico da hiponatremia, sendo posteriormente administrado 150 ml de soro hipertónico ou iniciada uma perfusão de soro isotónico, com base na gravidade clínica da hiponatremia (ver “Tratamento”). Posteriormente avalia-se novamente a FEau e verifica-se se se manteve superior a 11% ou se desceu para valores normais, prosseguindo-se com o tratamento de acordo com a entidade mais provável. [40, 45]

Esta abordagem também é útil para a distinção entre as restantes hiponatremias. Se a FEau for normal desde o início, então temos provavelmente um caso de potomania ou polidipsia psicogénica. Se a FEau for inferior a 4%, ou estamos na presença de verdadeiros estados de hipovolémia, ou então de estados edematosos com insuficiente

perfusão periférica (insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, pré-eclâmpsia ou insuficiência renal). [40]



(Figura 2: Algoritmo de diagnóstico diferencial de hiponatremia com base na fracção de excreção de ácido úrico. Adaptado: adaptado de [40])

O novo algoritmo tem ainda a vantagem de eliminar a determinação da renina plasmática, da aldosterona, do A/BNP e da concentração urinária de sódio da equação, uma vez que estes valores se têm revelado ineficientes, podendo mesmo conduzir a erros de diagnóstico.[40]

Apesar de se apresentar como uma alternativa, este método não deixa de ser uma prova terapêutica, com os riscos similares à prova clássica, baseando-se apenas em critérios diferentes para averiguar a entidade subjacente. Para além disso, acresce o facto de este método ainda ser recente e carecer de resultados experimentais que validem a sua utilização, pelo que serão necessárias investigações futuras para avaliar o seu benefício ou os seus eventuais riscos em relação ao algoritmo clássico.

O estudo do balanço cumulativo do sódio (BCS) é importante para o diagnóstico diferencial de patologias que envolvam desregulação da homeostasia do sódio e da água, podendo ainda funcionar como preditor de hipovolemia em doentes neurológicos agudos.

Num artigo publicado em 2002, Singh *et al.* [6] reforçaram que o diagnóstico de SWS implica um verdadeiro défice de sódio. Como tal, foi sugerido que uma diminuição de sódio superior a 2 mmol/Kg de massa corporal implica uma diminuição do volume extra-celular. [46] Alongando este conceito, o diagnóstico de SWS pode teoricamente ser obtido por um balanço cumulativo do sódio negativo, que excede os 2 mmol/Kg de massa

corporal, se não houver outras razões fisiológicas ou fisiopatológicas que expliquem essa excreção. [6]

Com base neste pressuposto foi publicado um estudo, em 2014, envolvendo 35 doentes admitidos numa unidade de cuidados intensivos neurológicos, com o objectivo de investigar se o uso do estudo do BCS poderia ser utilizado para discriminar SIADH de SWS. Os doentes foram diagnosticados segundo dois critérios diferentes. O primeiro utilizava como critério de diagnóstico para SWS um balanço cumulativo do sódio negativo, excedendo 2 mmol/Kg de massa corporal, baseando-se nas amostras de urina de 24 h, bem como no registo de todos os fluidos administrados, medicação e nutrição, para estimar o balanço de sódio. O segundo utilizava os critérios clássicos, recorrendo a dois anestesiológicos experientes para estimar o grau de volémia do doente com base em parâmetros clínico-laboratoriais. [47]

Os resultados foram depois comparados, concluindo-se que 3 destes doentes com hiponatremia foram mal diagnosticados com a utilização de critérios assentes na volémia. O estudo refere que os dados não são suficientemente conclusivos em relação à melhor abordagem diagnóstica, mencionando a necessidade de novos estudos comparativos para melhor se aferir a eficiência deste método. No entanto, existem duas grandes vantagens apresentadas com esta nova abordagem: não demonstrou inferioridade em relação ao algoritmo clássico (dado ser imperfeito, é sempre vantajoso um método alternativo viável) e apresenta vantagens na terapêutica dirigida. Dado que se consegue quantificar com precisão o sódio perdido, também as infusões salinas hipertónicas ou isotónicas administradas serão mais exactas e, como tal, a recuperação da natremia será mais eficiente e controlada, minimizando os riscos para o doente. [47]

Para além deste objectivo principal, o estudo também tinha como objectivo comparar o balanço diário e cumulativo negativo de sódio como preditor da ocorrência de hipovolémia, em relação a outros métodos clássicos como diminuição da pressão arterial média ($PAM < 87$ mmHg), diminuição da PVC (< 5 mmHg) ou balanço hídrico negativo.

Os indivíduos com um balanço diário negativo de sódio têm uma probabilidade 1,86 vezes superior em relação ao risco de desenvolvimento de hipovolémia, já os doentes com balanço cumulativo de sódio negativo superior a 2 mmol/kg, têm um risco aumentado 8,05 vezes. Quando comparados com o poder preditor ter uma PVC < 5 mmHg (estes doentes têm uma probabilidade de desenvolvimento de hipovolémia aumentada 9,63 vezes) uma $PAM < 87$ mmHg (tem uma probabilidade de

desenvolvimento de hipovolémia aumentada 2,63 vezes), ou um balanço hídrico negativo (tem uma probabilidade de desenvolvimento de hipovolémia aumentada 14,65 vezes), conclui-se que o estudo do balanço cumulativo de sódio, apesar de não ser o método mais adequado, também pode acrescentar informações relativamente ao grau de volémia do doente, apresentando-se como um factor de risco independente para o desenvolvimento de hipovolémia. [47]

Um dado importante que este estudo também revelou foi que 9 dos 35 doentes incluídos apresentavam um BCS negativo superior a 2 mmol/L/Kg de massa corporal, sendo que 4 destes desenvolveram hiponatrémia hipoosmolar sugestiva de SWS, corroborando a ideia que vinha do final do século passado, que o SWS é um síndrome mais frequente do que se pensa. [47]

O estudo do balanço cumulativo do sódio, apesar de dispendioso em termos de tempo, é fundamental para o diagnóstico de SWS ou SIADH e indica uma terapêutica mais dirigida, permitindo uma reposição exacta da quantidade de sódio perdido, podendo ser mais uma arma que o clínico tem disponível para tomar decisões diagnósticas e terapêuticas com segurança. No entanto, o estudo do BCS acarreta as mesmas dificuldades do balanço hídrico, requer um registo sistemático e rigoroso de todas as administrações de soros, fármacos e alimentos ingeridos, bem como algaliação permanente do doente e análises da urina de 24 horas, pelo que basta falhar alguns registos, para comprometer toda a viabilidade do processo.

A correcta distinção entre SWS e SIADH é crucial, dada a natureza divergente do tratamento. Enquanto o tratamento do SWS passa por uma reposição hidrossalina, com recurso a soros iso ou hipertónicos, de modo a compensar as perdas de sal a nível renal, a terapêutica de base do SIADH é a restrição hidrossalina, devido à retenção hídrica excessiva causada pela ADH. [38]

Com base nas *guidelines* mais recentes (2014) da European Society of Endocrinology, expõe-se uma revisão sistemática do tratamento de ambas as entidades.

Em primeiro lugar é fundamental determinar a gravidade clínica da hiponatrémia (não laboratorial). Um doente moderadamente sintomático apresenta-se tipicamente nauseado, mas sem vómitos, com cefaleias e confusão, enquanto que um gravemente sintomático apresenta-se já com vómitos, sonolência, convulsões e depressão do estado de consciência (considerando-se grave com *Glasgow Coma Scale* inferior a 9). O interesse da divisão dos doentes nestes dois grupos prende-se com as prioridades na

terapêutica a instituir. Enquanto que um doente gravemente sintomático, tem que ser estabilizado inicialmente e só depois se faz tratamento dirigido à causa da hiponatrémia, a abordagem de um doente menos sintomático é menos urgente, pelo que pode, logo desde o início, procurar-se a causa e tratá-la. [45]

Na abordagem ao doente com hiponatrémia de instalação aguda (< 48 horas) gravemente sintomático, após avaliação inicial da natrémia (é irrelevante a utilização de gasimetria ou análise de sangue venoso, desde que se utilize sempre o mesmo método), deve proceder-se à administração de 150 ml de soro hipertónico (NaCl 3%), com subsequente reavaliação, repetindo-se o procedimento até que a natrémia aumente 5 mmol/L. Este procedimento inicial deve ser realizado na primeira hora. Os doentes que têm melhoria sintomática podem suspender a administração de soro hipertónico e o foco de atenção muda para o tratamento da causa subjacente, sendo que a correcção da hiponatrémia deve ser continuada com soro fisiológico (NaCl 0,9%), até um máximo de 10 mmol/L por dia, até à obtenção de uma natrémia de 130 mmol/L (com monitorizações da natrémia às 6, 12 e 24 horas). Os doentes que não têm melhoria sintomática devem continuar a correcção da natrémia com soro hipertónico (com monitorizações periódicas da natrémia de 4/4 horas), de modo a aumentar a natrémia à velocidade máxima de 1 mmol/L por hora, suspendendo-se esta terapêutica se houver melhoria sintomática, a natrémia aumentar mais que 10 mmol/L ou a natrémia sérica subir para além de 130 mmol/L.

Após a estabilização do doente com SWS grave, devemos iniciar a correcção lenta da hiponatrémia com recurso à fórmula de Adroque-Madias (fig. 4) e tendo em conta os pressupostos já enunciados (subida máxima de 10 mmol/L por dia até à obtenção de uma concentração sérica de 130 mmol/L). [45]

Fórmula de Adroque-Madias

$$\Delta Na^+ = \frac{(Na^+ \text{ infusão} + K^+ \text{ infusão}) - (Na^+ \text{ sérico})}{\text{Total de água corporal} + 1}$$

ΔNa^+ : Mudança esperada do sódio a cada litro de solução infundida.
 Caso a solução não possua potássio, basta excluir K^+ da equação

(Figura 3: Fórmula de Adroque-Madias)

Se o SIADH for a entidade nosológica mais provável, então a correcção da natrémia é feita de maneira diferente. A abordagem de primeira linha consiste na restrição hídrica. No entanto, caso haja necessidade de instituição de medidas mais rápidas para subir a natrémia, pode recorrer-se à infusão de soro fisiológico (NaCl 0,9%), associado à toma de um diurético de ansa (como a Furosemida). [45]

Deve ser evitada uma correcção da natrémia superior a 10 mmol/L por dia, devido ao risco de desenvolver síndrome da desmielinização osmótica. [3] Este síndrome afecta tanto os neurónios pânticos como os extra-pânticos e pode manifestar-se por quadriplegia, disfagia, disartria, diplopia, convulsões e coma (podendo mesmo levar à morte). Devido ao prognóstico desfavorável e ao elevado risco destas alterações se tornarem permanentes, é fundamental fazer uma correcção lenta, com verificações periódicas da natrémia e detectar sinais precoces de desmielinização. No caso desta se desenvolver, é fundamental suspender de imediato o tratamento e iniciar perfusão de 10 ml/Kg de soro com glicose a 5 %, durante uma hora. Caso isto seja insuficiente, deve iniciar-se Desmopressina (análogo da vasopressina) na quantidade de 2 µg de 8/8 h. [45]

Uma vez atingida a euvolemia, o objectivo global da terapêutica deve ser dirigido no sentido de manter um balanço positivo de sódio e prevenir a depleção de volume, sendo que este fim é atingido através de uma reposição de volume que iguale as perdas urinárias. [11, 48]

A fludrocortisona tem também sido utilizada no tratamento do SWS. Este potente mineralocorticoide exerce os seus efeitos estimulando a reabsorção de sódio e água ao nível do tubo contornado distal, levando a uma expansão do volume extra-celular. Quando usada em doentes com HSA, ocorre uma menor natriurese e o equilíbrio nas concentrações de sódio é atingido mais frequentemente. Como tal, pode concluir-se que a hiponatrémia e hipovolemia são parcialmente prevenidas pela fludrocortisona. Contudo, esta terapêutica tem um efeito adverso comum, a hipocaliémia, observável em até 73 % dos doentes. [48, 49]

A duração da terapêutica depende do curso clínico da hiponatrémia e do tipo de patologia que está na base do SWS. Uma vez corrigida a patologia de base, o SWS torna-se uma condição transitória que se resolve num período entre três a quatro semanas e, como tal, não é necessária terapêutica a longo prazo. [41, 48]

Conclusão

Dada a sobreposição clínica entre o SIADH e o SWS, é fundamental um diagnóstico diferencial correcto, de modo a instituir atempadamente a terapêutica mais adequada e melhorar o prognóstico do doente.

Para distinguir estas duas entidades é fundamental proceder a uma estimativa da volémia. No entanto, esta só pode ser determinada com elevado grau de fiabilidade com recurso a marcação com radioisótopos. O problema da utilização de técnicas como eritrócitos marcados com Crómio-51 ou albumina marcada com Iodo-125, prende-se com a sua disponibilidade na prática clínica corrente, pelo que uma maior difusão destes meios pode ser, no futuro, a chave para a correcta distinção entre SWS e SIADH. Investigações futuras na área, capazes de demonstrar inequivocamente a relevância deste método, poderiam levar a uma utilização mais rotineira e aumentar a sua difusão pelas diversas unidades hospitalares.

A determinação do grau de volémia do doente com recurso apenas ao exame objectivo revela-se uma tarefa morosa e imprecisa. Porém, também não existem métodos complementares de diagnóstico suficientemente sensíveis na prática clínica. A utilização de *scores* de decisão clínica, que conjuguem alguns dados comuns, pode revelar-se útil na estimativa da volémia. No entanto, ainda não existe um *score* definido e reproduzível, pelo que seria pertinente uma investigação futura sobre o tema, até pela sua relevância noutras patologias. Até lá, será recomendável rigor nos registos dos diversos dados clínicos e laboratoriais dos doentes, pois apesar de ainda não existir um *score*, diversos indicadores como o balanço hídrico, pressão arterial média ou pressão venosa central podem ser indicativos de hipovolémia e, como tal, podem ser sugestivos de SWS.

A prova terapêutica com estudo da fracção de excreção de ácido úrico, após uma administração criteriosa de soro hipertónico, pode ser uma forma efectiva de diferenciar SIADH de SWS. Esta abordagem ainda é recente e carece de mais resultados experimentais que validem a sua utilização. Com as novas *guidelines* para o tratamento de um doente com hiponatremia, existe uma oportunidade para testar este método. Uma vez que a abordagem inicial de um doente gravemente sintomático passa pela administração de soro hipertónico, o cálculo da fracção de excreção de ácido úrico antes e após esta terapêutica inicial, poderá ser revelador da entidade subjacente.

Um estudo efectuado concluiu que o balanço cumulativo do sódio pode ser utilizado como mais um critério para ajudar no diagnóstico diferencial, com a vantagem

de fornecer ao clínico as verdadeiras necessidades de sódio do indivíduo, permitindo uma terapêutica mais direcionada.

Apesar destes dois últimos métodos parecerem promissores, ainda serão necessárias investigações futuras para averiguar a sua fiabilidade e o seu real benefício em relação ao algoritmo clássico assente no grau de volémia.

Independentemente da causa subjacente à hiponatrémia, o doente com hiponatrémia de instalação aguda gravemente sintomático deve realizar infusão de 150 ml de soro hipertónico, sendo que a procura da causa subjacente só deve ser feita numa segunda fase, após a estabilização do doente. Se o doente for diagnosticado com SWS, deve realizar uma reposição lenta da natrémia sérica com soro fisiológico, com a precaução de não ultrapassar os 10 mmol/L de correcção diária, de modo a prevenir desmielinização osmótica. Se, pelo contrário, o diagnóstico for SIADH, então a abordagem deve focar-se na restrição hídrica ou, como segunda linha, utilizar soro fisiológico, associado a um diurético com acção na ansa de Henle.

Bibliografia

1. Stephan, F., et al., *Clinical evaluation of circulating blood volume in critically ill patients--contribution of a clinical scoring system*. Br J Anaesth, 2001. **86**(6): p. 754-62.
2. Shapiro, D.S., et al., *Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome*. Intern Med J, 2010. **40**(8): p. 574-80.
3. Nathan, B.R., *Cerebral correlates of hyponatremia*. Neurocrit Care, 2007. **6**(1): p. 72-8.
4. Flear, C.T., G.V. Gill, and J. Burn, *Hyponatraemia: mechanisms and management*. Lancet, 1981. **2**(8236): p. 26-31.
5. Oster, J.R., et al., *Cerebral salt wasting in a man with carcinomatous meningitis*. Arch Intern Med, 1983. **143**(11): p. 2187-8.
6. Singh, S., et al., *Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges*. Crit Care Med, 2002. **30**(11): p. 2575-9.
7. Kim, D.K. and K.W. Joo, *Hyponatremia in patients with neurologic disorders*. Electrolyte Blood Press, 2009. **7**(2): p. 51-7.
8. Sherlock, M., et al., *The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **64**(3): p. 250-4.
9. Kao, L., et al., *Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Pituitary, 2009. **12**(4): p. 347-51.
10. Sherlock, M., et al., *Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients*. Postgrad Med J, 2009. **85**(1002): p. 171-5.
11. Palmer, B.F., *Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW*. Trends Endocrinol Metab, 2003. **14**(4): p. 182-7.
12. Kirkman, M.A., et al., *Hyponatremia and brain injury: historical and contemporary perspectives*. Neurocrit Care, 2013. **18**(3): p. 406-16.
13. Bussmann, C., T. Bast, and D. Rating, *Hyponatraemia in children with acute CNS disease: SIADH or cerebral salt wasting?* Childs Nerv Syst, 2001. **17**(1-2): p. 58-62; discussion 63.
14. Sengupta, K., U. Ali, and P. Andankar, *Cerebral salt wasting*. Indian Pediatr, 2002. **39**(5): p. 488-91.
15. Betjes, M.G., *Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome*. Eur J Intern Med, 2002. **13**(1): p. 9-14.
16. Harrigan, M.R., *Cerebral salt wasting syndrome: a review*. Neurosurgery, 1996. **38**(1): p. 152-60.
17. Sivakumar, V., V. Rajshekhar, and M.J. Chandy, *Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis*. Neurosurgery, 1994. **34**(2): p. 269-74; discussion 274.
18. Lien, Y.H. and J.I. Shapiro, *Hyponatremia: clinical diagnosis and management*. Am J Med, 2007. **120**(8): p. 653-8.
19. Goh, K.P., *Management of hyponatremia*. Am Fam Physician, 2004. **69**(10): p. 2387-94.
20. Hillier, T.A., R.D. Abbott, and E.J. Barrett, *Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia*. Am J Med, 1999. **106**(4): p. 399-403.
21. Elias, M., *Post TURP syndrome*. J R Soc Med, 1990. **83**(10): p. 670.
22. Cole, C.D., et al., *Hyponatremia in the neurosurgical patient: diagnosis and management*. Neurosurg Focus, 2004. **16**(4): p. E9.
23. Reddy, P. and A.D. Mooradian, *Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients*. Int J Clin Pract, 2009. **63**(10): p. 1494-508.
24. Chan, T.Y., *Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management*. Drugs Aging, 1997. **11**(1): p. 27-44.
25. Prieto de Paula, J.M., V. Villamandos Nicas, and E. Guillem Ares, *[Hyponatremia, primary hypothyroidism and inadequate secretion of antidiuretic hormone]*. Rev Clin Esp, 1997. **197**(8): p. 593-4.

26. Oelkers, W., *Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism*. N Engl J Med, 1989. **321**(8): p. 492-6.
27. Thompson, C., et al., *Differential diagnosis of hyponatraemia*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26 Suppl 1**: p. S7-15.
28. Upadhyay, U.M. and W.B. Gormley, *Etiology and management of hyponatremia in neurosurgical patients*. J Intensive Care Med, 2012. **27**(3): p. 139-44.
29. Waikar, S.S., D.B. Mount, and G.C. Curhan, *Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia*. Am J Med, 2009. **122**(9): p. 857-65.
30. Bracco, D., J.B. Favre, and P. Ravussin, *[Hyponatremia in neurologic intensive care: cerebral salt wasting syndrome and inappropriate antidiuretic hormone secretion]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2001. **20**(2): p. 203-12.
31. Diringer, M.N., *Management of sodium abnormalities in patients with CNS disease*. Clin Neuropharmacol, 1992. **15**(6): p. 427-47.
32. Fraser, C.L. and A.I. Arieff, *Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy*. Am J Med, 1997. **102**(1): p. 67-77.
33. Peters, J.P., et al., *A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease*. Trans Assoc Am Physicians, 1950. **63**: p. 57-64.
34. Schwartz, W.B., et al., *A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone*. Am J Med, 1957. **23**(4): p. 529-42.
35. Nelson, P.B., et al., *Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)*. J Neurosurg, 1981. **55**(6): p. 938-41.
36. Betjes, M.G. and R.P. Koopmans, *[Hyponatremia in acute intracranial disorders: cerebral salt wasting]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2000. **144**(12): p. 553-6.
37. McGirt, M.J., et al., *Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage*. Neurosurgery, 2004. **54**(6): p. 1369-73; discussion 1373-4.
38. Cerda-Estève, M., et al., *Cerebral salt wasting syndrome: review*. Eur J Intern Med, 2008. **19**(4): p. 249-54.
39. Berendes, E., et al., *Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*. Lancet, 1997. **349**(9047): p. 245-9.
40. Maesaka, J.K., et al., *Differentiating SIADH from Cerebral/Renal Salt Wasting: Failure of the Volume Approach and Need for a New Approach to Hyponatremia*. J Clin Med, 2014. **3**(4): p. 1373-85.
41. Palmer, B.F., *Hyponatraemia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(2): p. 262-8.
42. Damaraju, S.C., V. Rajshekhar, and M.J. Chandy, *Validation study of a central venous pressure-based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis*. Neurosurgery, 1997. **40**(2): p. 312-6; discussion 316-7.
43. Marik, P.E., M. Baram, and B. Vahid, *Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares*. Chest, 2008. **134**(1): p. 172-8.
44. Chung, H.M., et al., *Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia*. Am J Med, 1987. **83**(5): p. 905-8.
45. Pascual, J., et al., *European renal best practice guideline on the management and evaluation of the kidney donor and recipient*. Nefrologia, 2014. **34**(3): p. 293-301.
46. Carlotti, A.P., et al., *A method to estimate urinary electrolyte excretion in patients at risk for developing cerebral salt wasting*. J Neurosurg, 2001. **95**(3): p. 420-4.

47. Gritti, P., et al., *Clinical evaluation of hyponatremia and hypovolemia in critically ill adult neurologic patients: contribution of the use of cumulative balance of sodium*. J Anesth, 2014. **28**(5): p. 687-95.
48. Momi, J., et al., *Hyponatremia-what is cerebral salt wasting?* Perm J, 2010. **14**(2): p. 62-5.
49. Mori, T., et al., *Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Neurosurg, 1999. **91**(6): p. 947-52.